Prospektive Studie über den Wert der Erstellung eines Zyklusprofils bei der Anwendung ovulationshemmender Substanzen

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Elke Thiel

Saarbrücken

1973

Aus der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Limburg)

PROSPEKTIVE STUDIE ÜBER DEN WERT DER ERSTELLUNG EINES ZYKLUSPROFILS BEI DER ANWENDUNG OVULATIONS-HEMMENDER SUBSTANZEN

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Elke Thiel
geb. am 3. 7. 1939 in Dortmund

1973

Dekan: Prof. Dr. med. H. Kulenkampff
Referent: Prof. Dr. med. G. Heinen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mündliche Promotionsprüfung:
16. Mai 1973

Meinem Mann

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547310_0047

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung und Themastellung	4
II.	Geschichte und Möglichkeiten der antikonzeptionellen Behandlung	7
III.	Untersuchungsgut und Methodik	13
IV.	Ergebnisse	19
V.	Diskussion	46
VI.	Zusammenfassung	57
VII.	Schrifttum	59

I. Einleitung und Themastellung

Mit der Einführung der oralen Ovulationshemmer in Form von Kombinationspräparaten aus synthetischen Östrogenen und Gestagenen wurde der Medizin ein hochwirksames und in seiner Anwendung unkompliziertes Kontrazeptivum in die Hand gegeben. Diese Voraussetzungen erklären den enormen Anstieg der Zahl der Frauen, die die sogenannte "Anti-Baby-Pille" zur Antikonzeption einnehmen. Dieser Anstieg geht u.a. aus einer Zusammenstellung von MARCUS (zit. in 32) aus dem Jahre 1968 hervor, der feststellte, daß die Anzahl der mit hormonellen Antikonzeptiva behandelten Patientinnen in den USA von ca. 400.000 im Jahre 1961 auf ca. 5 Millionen im Jahre 1965 anstieg. Da es sich bei den hormonellen Antikonzeptiva um schon in sehr kleinen Dosen hochwirksame Medikamente handelt und die Zahl der damit behandelten Patientinnen so groß ist, muß den Nebenwirkungen von ärztlicher Seite besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Die Schwierigkeiten in der Beurteilung und Vermeidung von Nebenwirkungen, die schon in dem so unterschiedlichen Patientinnengut begründet sind, erhöhen sich noch durch die große Zahl der auf

dem Markt befindlichen Präparate. In den USA sind nach der Aussage von DICKEY (zit. in 27) zur Zeit 2 Östrogene und 7 Progesterone in ihren verschiedenen Kombinationen und Dosierungen im Handel. Aus dieser großen Anzahl von Präparaten wurde bisher häufig von dem behandelnden Arzt ein beliebiges Präparat ausgewählt und allen zu behandelnden Patientinnen ohne jede Selektion verordnet. Bei dem Auftreten von unerwünschten Nebenerscheinungen wurde durch einen Präparatewechsel eine bessere Verträglichkeit angestrebt.

Die unter hormonellen Antikonzeptiva auftretenden Nebenwirkungen sind Ausdruck eines dysfunktionellen Zustandes im gesamten Endokrinium. Um die Häufigkeit von Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten, ist es erforderlich, die Dosierung der hormonellen Antikonzeptiva so zu wählen, daß eine möglichst geringe Störung in dem bei den Patientinnen individuell sehr variablen Verhältnis Östrogen-Progesteron erfolgt.

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, die Höhe des jeweiligen Östrogen- bzw. Progesteronspiegels vor Therapiebeginn zu bestimmen und daraufhin die Wahl des geeigneten Präparates zu treffen. Diese Untersuchungen sind jedoch mit einem so großen labortechnischen Aufwand verbunden, daß sie für die Praxis nicht nur in Europa und USA, sondern auch vor allem in den weniger zivili-

sierten Ländern ungeeignet sind.

Sinn der vorliegenden Arbeit soll es sein, möglichst einfache Kriterien zur Ermöglichung der prospektiven Selektion der Patientinnen im Hinblick auf möglichst geringe Nebenwirkungen zu finden, um somit die günstigste Östrogen- bzw. Gestagendosierung auswählen zu können. Als derartige Kriterien wurden das Körpergewicht, die Dauer und Intensität der Menstruationsblutung sowie das Auftreten prämenstrueller Beschwerden untersucht.

II. Geschichte und Möglichkeiten der antikonzeptionellen Behandlung

A. Notwendigkeit der Antikonzeption

Durch die Fortschritte der Medizin und Hygiene, die zu einer stark verminderten Säuglings- und Kindersterblichkeit sowie einer allgemein verlängerten Lebenszeit geführt haben, ist es zu einem starken Anwachsen der Erdbevölkerung gekommen. Da die sozialen Bedingungen vor allem in den Entwicklungsländern ein weiteres explosionsartiges Anwachsen der Bevölkerung nicht erlauben (16, 35), wird dem Problem der Geburtenkontrolle eine große Bedeutung zugeordnet. Von den beiden grundsätzlichen Möglichkeiten zur Geburtenkontrolle, der Antikonzeption und der Schwangerschaftsunterbrechung, scheidet die letztere einerseits aus medizinischer Sicht wegen der damit für die Mutter verbundenen Gefahren und andererseits aus ethischer und theologischer Sicht aus.

B. Möglichkeiten der Antikonzeption

Zur Antikonzeption bieten sich zum heutigen Zeitpunkt folgende Möglichkeiten:

1. rhythmische Enthaltsamkeit

2. lokal-chemische Methoden
3. mechanische Hemmung der Spermaaszension
4. mechanische Hemmung der Nidation
5. hormonelle Methoden

Die Gemeinsamkeit hinsichtlich der negativen Gesichtspunkte bestehen bei den unter 1 - 4 genannten Methoden in der geringen Sicherheit des Konzeptionsschutzes, der Kompliziertheit der Durchführung, die eine Gewissenhaftigkeit und Intelligenz erfordert, die gerade bei der Bevölkerung der Entwicklungsländer nicht immer vorauszusetzen ist, und weiterhin führen sie häufig zu echten seelischen Belastungen. Der Vorteil besteht darin, daß kein Eingriff in das Endokrinium erfolgt und die Nebenwirkungen - abgesehen von der seelischen Belastung - gering sind.

C. Entwicklung der hormonalen Ovulationshemmung

Die unter 5 genannte Methode der hormonellen Antikonzeption beruht primär auf der ovulationshemmenden Wirkung der Sexualhormone. Diese Wirkung wurde erstmals von HABERLANDT (9) im Jahre 1921 beschrieben, der bei weiblichen Ratten nach der Implantation von Ovarien gravider Tiere der gleichen Spezies eine zeitlich begrenzte Sterilität beobachtete, die er als Effekt des Gelbkörper-Hormon-Gehaltes der transplantierten Ovarien deutete.

Ca. 20 Jahre später wiesen BICKENBACH und PAULIKOVICS (1) nach, daß auch bei der Frau tägliche Gaben von Progesteron in Höhe von 20 mg parenteral zu einer Ovulationshemmung führten. Bei oraler Applikation muß die Dosierung jedoch wesentlich höher gewählt werden. Sie beträgt nach PINCUS (24) mindestens 300 mg Progesteron/die. Unter diesen hohen Progesterondosen kommt es zu erheblichen Blutungsstörungen. Androgene und Östrogene wurden in der Folgezeit ebenfalls auf ihre ovulationshemmende Wirkung untersucht, doch auch sie wiesen erhebliche Nachteile auf. So führen die Östrogene bei alleiniger Anwendung in der erforderlichen hohen Dosierung ebenfalls zu starken Blutungsstörungen und sind außerdem mit der hypothetischen Möglichkeit der kokanzerogenen Wirkung behaftet, während es unter dem Einfluß der hochdosierten Androgene zu störenden Virilisierungserscheinungen kommt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die natürlichen Sexualsteroide für die Anwendung als Ovulationshemmer ungeeignet waren. Erst die Entwicklung synthetischer Steroide, die 1938 mit der Erstellung des Pregneniolons (17α-äthinyltestosteron) durch INHOFFEN und HOHLWEG (13) eingeleitet wurde, bot die Möglichkeit der praktischen Anwendung von Sexualhormonen zur anti-

konzeptionellen Therapie. Der Vorteil der synthetischen Steroide liegt darin, daß eine orale Applikation bei wesentlich niedrigerer Dosierung und geringeren Nebenerscheinungen möglich ist. Von der alleinigen Anwendung der Gestagene, die die Gefahr der Endometriumsatrophie beinhaltet, führte der Weg zu den heute üblichen Gestagen-Östrogen-Kombinationspräparaten. Die Anwendung dieser Präparate, die bei regelmäßiger Einnahme einen fast 100 %igen antikonzeptionellen Schutz gewähren (20), ist einfach und sogar von Analphabeten leicht erlernbar. Die Anwendung erfolgt heute vorwiegend in Form von Einphasenpräparaten, wobei über jeweils 20 bzw. 21 Tage eine Tablette eines Östrogen-Progesteronpräparates mit anschließender 7- bzw. 8tägiger Pause, während der die menstruationsähnliche Blutung erfolgt, eingenommen wird. Eine andere Form ist die Sequentialtherapie, wobei in Anlehnung an den natürlichen Zyklus in der ersten Phase nur ein Östrogenpräparat und in der zweiten Phase eine Östrogen-Progesteron-Kombination gegeben wird.

Die Methode der parenteralen Applikation von Depot-Östrogen-Progesteron-Kombinationspräparaten einmal monatlich bzw. einmal in 3 Monaten weist nach TYLER (33) eine so hohe Quote von Zwischenblutungen und Zyklusirregularitäten auf, daß von ihrer Anwendung in der Praxis noch abgesehen wird. Ebenso

erwies sich bisher die alleinige Gabe eines niedrig dosierten Progesteronpräparates wegen ihres geringen antikonzeptionellen Schutzes als ungeeignet.

D. Nebenwirkungen der oralen Antikonzeptiva

Eine völlig komplikationsfreie Methode der Antikonzeption ist auch die Anwendung von Ovulationshemmern nicht, worauf u. a. von BOCKNER (2), GESENIUS (7), KAISER (15), PEETERS (22), RICE-WRAY (25) und ROCK (28) hingewiesen wird.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind:

Blutungsstörungen
Magen-Darm-Beschwerden mit Übelkeit und Erbrechen
Nervosität
Kopfschmerzen und Schwindel
Mastodynie
Kreuzschmerzen
Herzbeschwerden
Schmerzen der Beine
Allergien
Fluor
Gewichtsveränderungen, insbesondere Steigerungen

Außerdem wird ein Zusammenhang zwischen den oralen Antikonzeptivas und dem Auftreten von Beinvenenthrombosen mit ihrer

schwersten Komplikation - der Lungenembolie - diskutiert (DE-COSTA (4), EGEBERG (5), McINTYRE (19), INMAN (14), PIN-CUS (24), VESSLEY (34) u.a.).

Dieser Einfluß wird jedoch von vielen Autoren, wie z.B. DE-COSTA (4), LUDWIG (18), RICE-WRAY (25) und SAMUELS (29) verneint. Hierüber, ebenso wie über die Frage der kokanzero-genen Wirkung der hormonellen Antikonzeptiva, werden vielleicht Untersuchungen und Langzeitstudien der kommenden Jahre Auf-schluß geben können.

III. Untersuchungsgut und Methodik

A. Patientengut

1. Anzahl der Patientinnen

Aus dem Patientengut der Univ.-Frauenklinik Homburg-Saar wurde eine Gruppe von 60 Patientinnen, die sich einer antikonzeptionellen Behandlung unterzogen, ausgewählt. Diese Gruppe wurde in 2 Kollektive zu je 30 Patientinnen unterteilt.

2. Auswahlkriterien

a) Bereitwilligkeit der Patientinnen:

Es wurden nur Patientinnen ausgewählt, die zuverlässig genug erschienen, eine exakte Basaltemperaturkurve zu führen, genaue Angaben über Art und Zeitpunkt von eventuell auftretenden Nebenwirkungen zu machen sowie die Behandlung nicht vorzeitig abzubrechen. Die Patientinnen wurden über den Sinn der Untersuchungen zuvor informiert.

b) Vorhergegangene Behandlung:

Das Untersuchungsgut setzte sich sowohl aus Patientinnen mit erstmaliger Therapie als auch aus solchen mit einem mehrmo-

natigen Intervall zwischen einer früheren und der jetzigen Therapie zusammen.

c) Anamnestische Angaben und klinische Befunde:
Auf Grund anamnestischer Angaben sowie klinischer Befunderhebung wurden nur Patientinnen in gutem Allgemeinzustand im Alter von 16 - 45 Jahren ausgewählt. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit Krampfanfällen, Migräne, Depressionen, malignen Neubildungen, thromboembolischen Erkrankungen, Diabetes mellitus, schweren Leber- und Nierenerkrankungen, schweren Augenstörungen sowie allergischen Syndromen.

d) Indikation:
In allen Fällen sollte primär eine antikonzeptionelle Behandlung durchgeführt werden.

B. Versuchssubstanzen

Die Untersuchungen wurden mit 2 Antikonzeptiva aus der Gruppe der Einphasenpräparate durchgeführt. Es handelte sich um die Präparate ORLEST und ETALONTIN, die sich lediglich in der Dosierung ihres Gestagenanteiles unterscheiden:

ORLEST-Zusammensetzung:

1 mg 17 -Äthinyl-19-nortestosteron-acetat
+ 0,05 mg Äthinylöstradiol.

ETALONTIN-Zusammensetzung:

2,5 mg 17 -Äthinyl-19-nortestosteron-acetat
+ 0,05 mg Äthinylöstradiol.

Die Therapie wurde mindestens über 3 aufeinanderfolgende Zyklen im Rhythmus - 21 Tage Tabletteneinnahme mit folgender 7tägiger Pause - durchgeführt.

C. Methodik

1. Klassifizierung der Patientinnen

Ausgehend von der Ansicht, daß es sich bei den unter oraler Antikonzeptionstherapie auftretenden Nebenwirkungen um die Folgen des Eingriffs in die Hormonbilanz des Östrogen-Progesteron-Systems handelt (27), wurde nach einer einfachen Methode gesucht, vor Therapiebeginn einen Eindruck von der hormonellen Ausgangslage der einzelnen Patientin zu erhalten. Dabei mußte die Möglichkeit von Hormonexkretionsbilanzen außer acht gelassen werden, da diese für die Praxis zu aufwendig sind. In der vorliegenden Studie wurden einfache klinische und anamnestische Daten

zur Bewertung des Hormonspiegels herangezogen:

Körpergewicht
Dauer und Intensität der Menstruationsblutung
prämenstruelle Beschwerden

Dabei wurde in Übereinstimmung mit der Ansicht amerikanischer Autoren (27) davon ausgegangen, daß eine starke und lang anhaltende Menstruationsblutung ein Ausdruck eines Progesteronmangels, eine kurze und schwache Blutung hingegen eines Progesteronüberschusses sind.

Bereits in früheren Untersuchungen an der Univ.-Frauenklinik Homburg-Saar wurde eine hohe Korrelation zwischen den genannten Parametern in folgendem Sinne beobachtet: Hohes Körpergewicht war häufig mit geringer Dauer und Intensität der Menstruationsblutung sowie prämenstruellen Beschwerden verbunden, niedriges Körpergewicht dagegen mit langer Dauer und starker Intensität der Menstruationsblutung sowie fehlenden prämenstruellen Beschwerden. Diese Beobachtung wurde durch die klinische und anamnestische Untersuchung der eigenen Versuchspersonen bestätigt, und sie gab die Möglichkeit, die Zuordnung der Patientinnen zu den beiden og. Typengruppen an Hand eines Gewichtungssystems durchzuführen (s. Tab. I).

Tabelle I: Zyklus-Index aus anamnestischen Daten

Körpergewicht +)	1 = Untergewicht	2 = Normalgewicht	3 = Übergewicht
Intensität der Menstruationsblutung	1 = stark	2 = normal	3 = schwach
Dauer der Menstruationsblutung	1 = länger als 5 Tg.	2 = 4-5 Tg.	3 = kürzer als 4 Tg.
prämenstruelle Beschwerden	1 = nein		3 = ja

+) Idealgewicht aus "Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen", Seite 588; nach Metropolitan Life Insurance Company, Statistical Bulletin, Bd. 40 (1959) auf metrische Masse umgerechnet - Idealgewicht: Gewicht mit der höchsten Lebenserwartung.

Durch Summierung der den einzelnen Klassifizierungsmerkmalen zugeordneten Punkte wurde der Zyklusindex errechnet, der seinerseits die Basis für die Zuordnung zu einem der beiden aus je 30 Patientinnen bestehenden Kollektiv darstellte. Patientinnen mit einem Index bis zu 5 wurden dem Kollektiv A zugeordnet, Patientinnen mit einem Index über 5 dem Kollektiv B. Bei fortlaufender Numerierung von 1 - 60 wurden jeweils die Patientin-

nen mit geraden Nummern mit ORLEST, diejenigen mit ungeraden Nummern mit ETALONTIN behandelt.

2. Verlaufsbeobachtung

a) Regelmäßige Vorstellung:

Durch Verordnung der Antikonzeptiva für jeweils den Zeitraum eines Zyklus wurde eine regelmäßige monatliche Vorstellung der Patientinnen gewährleistet, mit der Möglichkeit für den Untersucher, genaue Aufzeichnungen über die Nebenerscheinungen zu machen sowie regelmäßige Gewichtskontrollen durchzuführen.

b) Basalkurve:

Die Patientinnen wurden angehalten, einen exakten Menstruationskalender unter Berücksichtigung der Basaltemperatur zu führen und eventuelle Blutungsanomalien sowie andere Nebenerscheinungen auf diesem zu vermerken.

IV. Ergebnisse

Die nachfolgend aufgeführten Ergebnisse beziehen sich auf die Verlaufsbeobachtung von insgesamt 135 Zyklen der 30 mit ORLEST behandelten und 131 Zyklen der 30 mit ETALONTIN behandelten Patientinnen.

1. Zusammengefaßte Behandlungsergebnisse ohne Berücksichtigung der Kollektive

Die Tabelle II zeigt eine Übersicht über die unter der Behandlung mit ORLEST und ETALONTIN beobachteten Nebenerscheinungen (siehe Tab. II).

Wie daraus hervorgeht, traten als häufigste Nebenerscheinungen Blutungsanomalien, Beschwerden von Seiten des Magen-Darm-Traktes sowie eine Gewichtssteigerung auf. Bei der angeführten zusammengefaßten Betrachtung der Kollektive A und B sind hinsichtlich Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen bei der Therapie mit ORLEST bzw. ETALONTIN keine deutlichen Unterschiede feststellbar.

Tabelle II: Art und Häufigkeit der aufgetretenen Nebenerscheinungen unter der Therapie mit ORLEST bzw. ETALONTIN.

Nebenwirkungen	ORLEST		ETALONTIN	
	% der Fälle	% der Zyklen	% der Fälle	% der Zyklen
Spottings	31,0	12,0	13,4	5,0
Zwischenblutung	13,4	3,7	16,7	10,0
verspätete Blutung	6,7	2,2	3,4	0,8
Sekundäre Amenorrhoe	6,7	3,0	-	-
Kopfschmerzen und Schwindel	3,3	0,7	-	-
Magen-Darm-Syndrom	36,7	12,0	23,3	7,6
Mastodynie	6,7	1,5	6,7	1,4
Beinsyndrom	6,7	2,2	10,0	3,0
Kreuzschmerzen	3,3	1,5	-	-
Herzbeschwerden	-	-	3,3	0,8
Allergie	3,3	0,8	-	-
Fluor	10,0	3,0	-	-
Gewichts-Zunahme	60,0		73,4	
-Abnahme	17,0		17,0	
-Konstanz	23,0		10,0	

Beschwerdefreiheit bzw. lediglich Gewichtssteigerungen von maximal 1,0 kg wurde unter der ORLEST-Therapie bei 10 der 30 Patientinnen beobachtet. Bei der mit ETALONTIN behandelten Gruppe waren die beschwerdefreien Fälle mit 14 von 30 Patientinnen etwas häufiger. Allerdings muß hinzugefügt werden, daß 3 dieser Patientinnen unerwünschte Gewichtszunahmen zwischen 2,0 - 4,5 kg zu verzeichnen hatten.

Eine Gravidität trat während des Beobachtungszeitraumes in keinem der 60 behandelten Fälle auf.

2. Behandlungsergebnisse in den Kollektiven A und B

Im Gegensatz zu der vorhergehenden zusammenfassenden Betrachtung soll im Folgenden eine Beurteilung unter dem Gesichtspunkt der Kollektivzugehörigkeit der Patientinnen auf Grund des Zyklusindexes durchgeführt werden.

a) Blutungsstörungen unter ORLEST-Therapie

Beobachtet wurden im Kollektiv A 15 Patientinnen über insgesamt 63 Zyklen und im Kollektiv B 15 Patientinnen über 72 Zyklen.

Tabelle III: Blutungsstörungen unter ORLEST-Therapie

Art der Blutungsstörung	Kollektiv A		Kollektiv B	
	Häufigkeit in % der Fälle	% der Zyklen	Häufigkeit in % der Fälle	% der Zyklen
Spottings	40,0	19,0	20,0	5,6
Zwischenblutungen	27,0	8,0	-	-
verspätete Blutungen	13,0	6,4	-	-
sekundäre Amenorrhoe	7,0	3,8	7,0	2,7

b) Blutungsstörungen unter ETALONTIN-Therapie

Beobachtet wurden im Kollektiv A 15 Patientinnen über insgesamt 60 Zyklen und im Kollektiv B 15 Patientinnen über 71 Zyklen.

Tabelle IV: Blutungsstörungen unter ETALONTIN-Therapie

Art der Blutungsstörung	Kollektiv A		Kollektiv B	
	Häufigkeit in		Häufigkeit in	
	% der Fälle	% der Zyklen	% der Fälle	% der Zyklen
Spottings	7,0	3,2	20,0	8,5
Zwischenblutung	27,0	12,7	7,0	1,4
verspätete Blutung	7,0	1,6	-	-
sekundäre Amenorrhoe	-	-	-	-

c) Allgemeine Nebenerscheinungen unter ORLEST- und unter ETALONTIN-Therapie

Eine zusammenfassende Darstellung der allgemeinen Nebenerscheinungen, die - abgesehen von den Blutungsstörungen - mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die antikonzeptionelle Behandlung zurückzuführen sind, ist für ORLEST aus der Tabelle V und für ETALONTIN aus der Tabelle VI zu ersehen.

Tabelle V: Allgemeine Nebenerscheinungen unter ORLEST-Therapie

Art der Nebenwirkung	Kollektiv A		Kollektiv B	
	% der Fälle	% der Zyklen	% der Fälle	% der Zyklen
Nervosität	-	-	6,6	2,7
Kopfschmerzen und Schwindel	-	-	6,6	2,7
Magen-Darm-Syndrom	53,0	24,0	20,0	5,6
Mastodynie	13,0	6,4	-	-
Beinsyndrom	6,6	1,6	6,6	2,7
Kreuzschmerzen	6,6	3,2	-	-
Herzbeschwerden	-	-	-	-
Allergie	6,6	1,6	-	-
Fluor	20,0	6,4	-	-
Gewichtszunahme	53,0		67,0	
Gewichtsabnahme	27,0		6,6	

Tabelle VI: Allgemeine Nebenerscheinungen unter ETALONTIN-Therapie

Art der Nebenwirkung	Kollektiv A		Kollektiv B	
	% der Fälle	% der Zyklen	% der Fälle	% der Zyklen
Nervosität	13,4	6,7	-	-
Kopfschmerzen und Schwindel	-	-	-	-
Magen-Darm-Syndrom	6,7	3,3	40,0	12,7
Mastodynie	6,7	1,7	6,7	2,8
Beinsyndrom	6,7	1,7	13,4	2,8
Kreuzschmerzen	-	-	-	-
Herzbeschwerden	-	-	6,7	1,7
Allergie	-	-	-	-
Fluor	-	-	-	-
Gewichtszunahme	80,0		66,7	
Gewichtsabnahme	6,7		26,8	

d) Verhalten des Körpergewichtes unter ORLEST- und unter ETALONTIN-Therapie

Die Tabelle VII gibt das Verhalten des Körpergewichtes unter der Behandlung mit ORLEST und die Tabelle VIII das Verhalten des Körpergewichtes unter der Behandlung mit ETALONTIN wieder.

Tabelle VII: Verhalten des Körpergewichtes unter ORLEST-Therapie

Gewichts-verhalten	Anzahl der Fälle Kollektiv A	Kollektiv B
Steigerung in kg		
0,5	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)
1,0	3 (20,1 %)	4 (26,8 %)
1,5	3 (20,1 %)	3 (20,1 %)
2,0	-	2 (13,4 %)
2,5	-	-
3,0	1 (6,7 %)	-
3,5	-	-
4,0	-	-
4,5	-	-
Summe	8 (53,6 %)	10 (67,0 %)
Konstanz	3 (20,1 %)	4 (26,8 %)

Fortsetzung Tabelle VII

Gewichts-verhalten	Anzahl der Fälle Kollektiv A	Kollektiv B
Abnahme in kg		
0,5	2 (13,4 %)	-
1,0	-	-
1,5	2 (13,4 %)	-
2,0	-	-
2,5	-	1 (6,7 %)
3,0	-	-
3,5	-	-
4,0	-	-
Summe	4 (26,8 %)	1 (6,7 %)

Tabelle VIII: Verhalten des Körpergewichtes unter ETALONTIN-Therapie

Gewichtsverhalten	Anzahl der Fälle Kollektiv A	Kollektiv B
Steigerung in kg		
0,5	3 (20,1 %)	2 (13,4 %)
1,0	2 (13,4 %)	5 (33,5 %)
1,5	3 (20,1 %)	-
2,0	-	1 (6,7 %)
2,5	1 (6,7 %)	-
3,0	-	-
3,5	-	1 (6,7 %)
4,0	1 (6,7 %)	-
4,5	2 (13,4 %)	-
5,0	-	1 (6,7 %)
Summe	12 (80,4 %)	10 (67,0 %)
Konstanz	2 (13,4 %)	1 (6,7 %)
Abnahme in kg		
0,5	-	-
1,0	-	1 (6,7 %)
1,5	-	1 (6,7 %)
2,0	-	-
2,5	-	1 (6,7 %)
3,0	-	-
3,5	-	-
4,0	-	1 (6,7 %)
4,5	-	-
5,0	-	-
5,5	-	-
6,0	-	-
6,5	1 (6,7 %)	-
Summe	1 (6,7 %)	4 (26,8 %)

e) Beschwerdefreie Fälle

Wie bereits an früherer Stelle ausgeführt, verlief die antikonzeptionelle Behandlung mit ORLEST in 33 % der Fälle und mit ETALONTIN in 45 % der Fälle beschwerdefrei. Der folgenden Tabelle IX sind die genauen Angaben über die Häufigkeit beschwerdefreier Fälle in den einzelnen Kollektiven zu entnehmen.

Tabelle IX: Verträglichkeit von ORLEST und ETALONTIN

Angaben in	Kollektiv A		Kollektiv B	
	ORLEST	ETALONTIN	ORLEST	ETALONTIN
% der Patientinnen	13,4	60,0	53,4	53,4
% der Zyklen	64,2	76,5	85,0	79,0

Beschwerden unter der Behandlung traten vorwiegend in den beiden ersten Behandlungszyklen auf, wie aus der nachfolgenden Tabelle X zu ersehen ist (s. Tab. X).

f) Verhalten der Basaltemperaturkurven

Das Verhalten der Basaltemperaturkurven wurde nur für die exakt durchgemessenen Zyklen ausgewertet. Dabei kamen für die 30 mit ORLEST behandelten Patientinnen 80 Zyklen, für die 30 mit ETA-

Tabelle X: Prozentualer Anteil der Zyklen mit Beschwerden

Zyklus	Gesamt	ORLEST	ETALONTIN
1.	46,7 %	53,5 %	40,0 %
2.	33,3 %	36,8 %	30,0 %
3.	23,3 %	23,3 %	23,3 %
4.	3,8 %	3,6 %	4,0 %
5.	0	0	0
6.	0	0	0

LONTIN behandelten Frauen 82 Zyklen zur Bewertung. In Tabelle XI erfolgt die Zusammenfassung der Ergebnisse ohne Berücksichtigung der Unterschiede in den Kollektiven A und B.

Tabelle XI: Verhalten der Basaltemperaturkurven

Zahl der durchgemessenen Zyklen	ORLEST 80	ETALONTIN 82
monophasisch hypotherm	45 (56,3 %)	34 (41,5 %)
monophasisch hypertherm	33 (41,2 %)	35 (42,7 %)
allmähliche Hyperthermie	2 (2,5 %)	5 (6,1 %)
biphasischer Verlauf	-	8 (9,8 %)

In Tabelle XII wurde das Verhalten der Basaltemperaturkurven nach den Kollektiven A und B aufgeschlüsselt.

Tabelle XII: Verhalten der Basaltemperaturkurven, aufgeschlüsselt nach Kollektiv A und B

	ORLEST		ETALONTIN	
	Koll. A_2	Koll. B_2	Koll. A_1	Koll. B_1
monophasisch hypotherm	71 %	41 %	49 %	33 %
monophasisch hypertherm	24 %	59 %	35 %	51 %
allmähliche Hyperthermie	5 %	-	5 %	8 %
biphasischer Verlauf	-	-	11 %	8 %

g) Zeitpunkt der Abbruchblutungen

In den Abbildungen 1 bis 3 ist der Zeitpunkt der Abbruchblutungen nach jeweils 21tägiger Therapie in der Zusammenfassung der Kollektive bzw. in der Aufschlüsselung nach den Kollektiven A und B dargestellt.

Im Durchschnitt trat die Abbruchblutung unter der ORLEST-Therapie 2,8 Tage und unter der ETALONTIN-Therapie 2,9 Tage nach Beendigung der 21tägigen Behandlung ein.

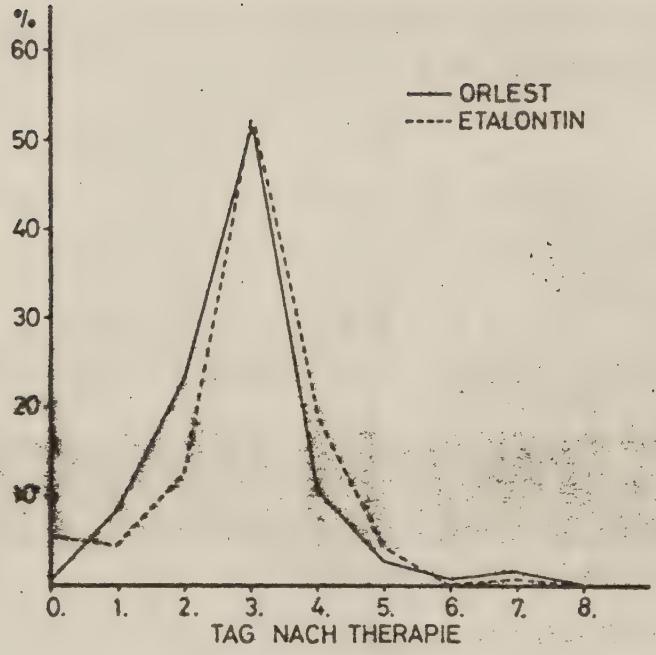

Abbildung 1: Zeitpunkt der Abbruchblutung unter der Therapie mit ORLEST bzw. ETALONTIN

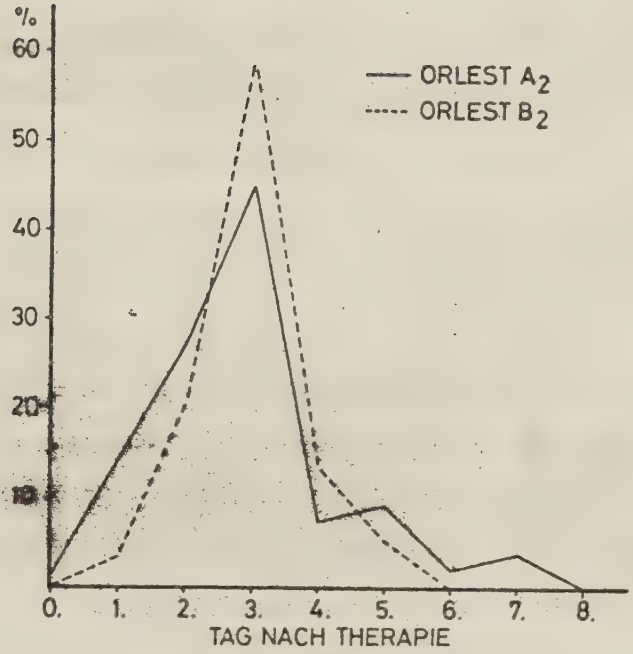

Abbildung 2: Zeitpunkt der Abbruchblutung nach jeweils 21tägiger Therapie mit ORLEST in den Kollektiven A_2 und B_2.

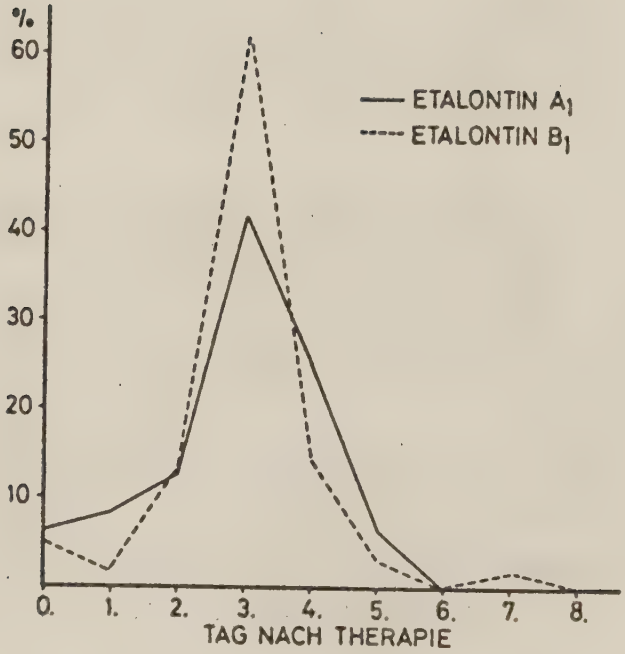

Abbildung 3: Zeitpunkt der Abbruchblutung nach jeweils 21tägiger Therapie mit ETALONTIN in den Kollektiven A_1 und B_1.

h) Dauer der Abbruchblutung

Die Dauer der Abbruchblutung unter ORLEST- bzw. ETALONTIN-Therapie ist aus den Abbildungen 4 bis 6 zu ersehen. Die durchschnittliche Dauer betrug für ORLEST 3,3 Tage und für ETALONTIN 4,0 Tage.

i) Intensität der Abbruchblutung

Die Angaben der Patientinnen über die Intensität der Abbruchblutungen unter der Therapie im Vergleich zu der Intensität der Menstruationsblutungen vor der antikonzeptionellen Behandlung wurden für 129 Zyklen der unter ORLEST-Therapie und für 124 Zyklen der unter ETALONTIN-Therapie stehenden Patientinnen in der Tabelle XIII ausgewertet.

Zusammenfassend wurde festgestellt, daß die Blutung unter der Therapie mit den beiden Antikonzeptiva in 36,8 % der Fälle von schwächerer, in 2,7 % aller Fälle von stärkerer und in 59,5 % von unveränderter Intensität im Vergleich zu der Intensität der Menstruationsblutungen vor Behandlungsbeginn war.

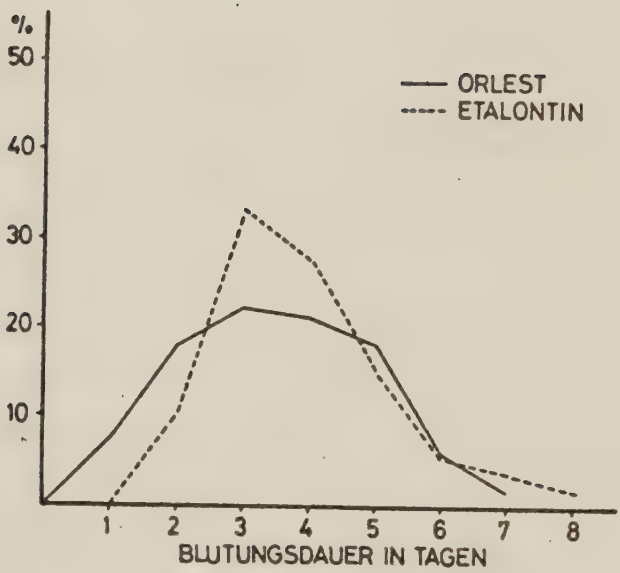

Abbildung 4: Dauer der Abbruchblutung bei der Therapie mit ORLEST bzw. ETALONTIN

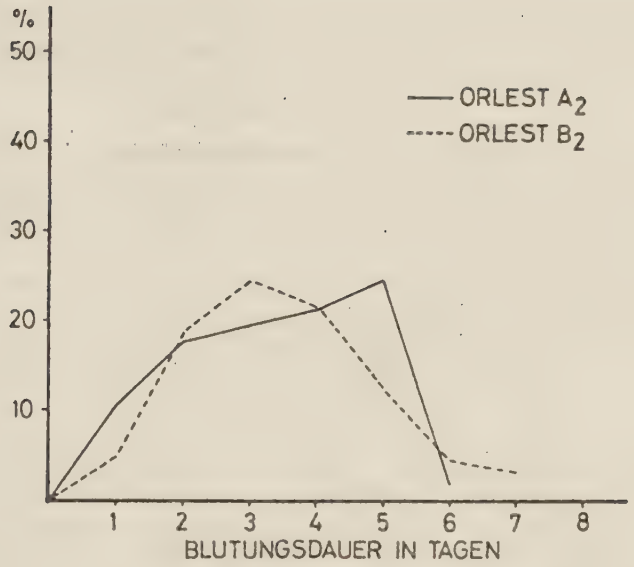

Abbildung 5: Dauer der Abbruchblutung unter der Therapie mit ORLEST in den Kollektiven A_2 und B_2

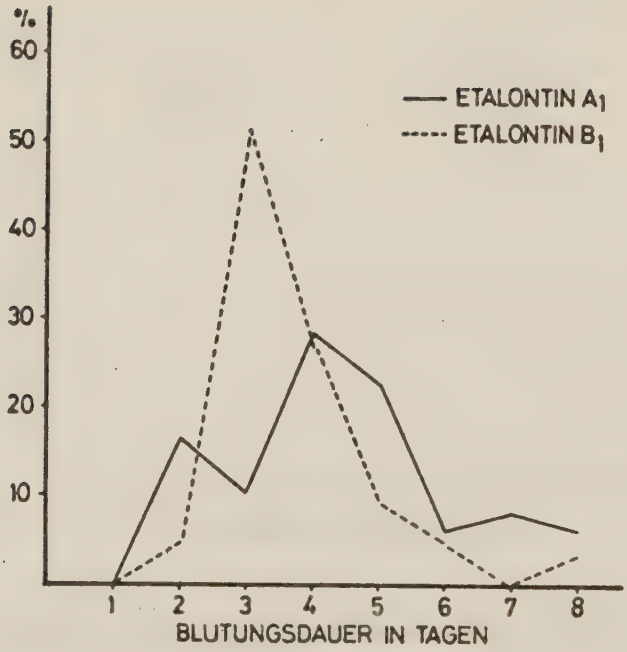

Abbildung 6: Dauer der Abbruchblutung unter der Therapie mit ETALONTIN in den Kollektiven A_1 und B_1

Tabelle XIII: Intensität der Abbruchblutung gegenüber früher (in Prozent der Zyklen)

Intensität	schwächer	stärker	unverändert
ORLEST			
Kollektiv A_2	57 %	3 %	40 %
Kollektiv B_2	43 %	2 %	55 %
Summe	50 %	2 %	48 %
ETALONTIN			
Kollektiv A_1	23 %	7 %	70 %
Kollektiv B_1	25 %	-	75 %
Summe	24 %	3 %	73 %
Gesamt	37 %	4 %	59 %

3. Therapeutischer Effekt bei früheren Zyklusstörungen

Die Wirkung der Antikonzeptiva ORLEST und ETALONTIN auf den Zyklusablauf der Patientinnen mit anamnestisch unregelmäßigem Zyklusgeschehen ist aus der folgenden Tabelle XIV zu ersehen.

Tabelle XIV: Therapeutischer Effekt bei anamnestischen Zyklusstörungen.

	Normaler Zyklusablauf unter der Therapie		Blutungsstörungen unter der Therapie	
	abs. Zahl	% der Patientinnen	abs. Zahl	% der Patientinnen
ORLEST				
Kollektiv A	5	45 %	6	55 %
Kollektiv B	8	80 %	2	20 %
Summe	13	62 %	8	38 %
ETALONTIN				
Kollektiv A	4	100 %	-	-
Kollektiv B	6	100 %	-	-
Summe	10	100 %	-	-

4. Unzumutbare Begleiterscheinungen und ihre Korrelation mit anamnestischen bzw. klinischen Parametern

Die antikonzeptionelle Therapie führte

bei ETALONTIN in 4 von 30 Fällen (13,4 %) und
bei ORLEST in 2 von 30 Fällen (6,7 %)

zu anhaltenden Nebenerscheinungen, die einen Abbruch der Therapie nach 2 bis 3 Zyklen bedingten.

In allen 6 Fällen handelte es sich um Zwischen- bzw. Dauerblutungen, verbunden mit Nervosität und Schlaflosigkeit. Eine Untersuchung der Anamnese dieser 6 Patientinnen ergab folgende Gemeinsamkeiten: Es handelte sich ohne Ausnahme um untergewichtige Patientinnen mit einer starken 7- bis 8tägigen Menstruationsblutung, die alle den Kollektiven A_1 bzw. A_2 entstammten.

5. Auswertung der Versuchsergebnisse nach einzelnen Gesichtspunkten

Nachfolgend soll eine Beurteilung der Behandlungsergebnisse unter dem Gesichtspunkt einzelner klinischer bzw. anamnestischer Befunde wie Körpergewicht einerseits und Dauer sowie Intensität der Menstruationsblutung andererseits erfolgen, um einen

eventuellen Zusammenhang der genannten Einzelbefunde mit der Verträglichkeit der in ihrem Gestagenanteil verschieden dosierten Antikonzeptiva ORLEST und ETALONTIN aufzuzeigen.

a) Körpergewicht - Verträglichkeit der oralen Kontrazeptiva

An Hand der Angaben über Idealgewichte aus den "Wissenschaftlichen Tabellen, Documenta Geigy (S. 588)" wurde eine Einteilung der 60 Patientinnen in 3 Gruppen vorgenommen:

Normalgewichtige Patientinnen,
untergewichtige Patientinnen,
übergewichtige Patientinnen.

Mit ORLEST wurden behandelt:

14 normalgewichtige Patientinnen,
6 untergewichtige Patientinnen,
10 übergewichtige Patientinnen.

Mit ETALONTIN wurden behandelt:

10 normalgewichtige Patientinnen,
9 untergewichtige Patientinnen,
11 übergewichtige Patientinnen.

Die Angaben über die Verträglichkeit der Antikonzeptiva in den

einzelnen Gewichtsgruppen sind der folgenden Tabelle XV zu entnehmen.

Tabelle XV: Präparateverträglichkeit, bezogen auf das Körpergewicht

	Patientinnen mit Beschwerden in % der Fälle	Patientinnen ohne Beschwerden in % der Fälle
ORLEST		
normalgewichtige Patientinnen	78, 6	21, 4
untergewichtige Patientinnen	83, 3	16, 7
übergewichtige Patientinnen	30, 0	70, 0
ETALONTIN		
normalgewichtige Patientinnen	60, 0	40, 0
untergewichtige Patientinnen	44, 5	55, 5
übergewichtige Patientinnen	45, 5	54, 5

Bei dem Präparat ORLEST ist, wie aus Tabelle XV hervorgeht, eine besonders gute Verträglichkeit bei den übergewichtigen Patientinnen, eine schlechte hingegen bei den normal- bzw. untergewichtigen Patientinnen zu verzeichnen.
Für ETALONTIN fand sich hinsichtlich der Verträglichkeit in den drei Gewichtsgruppen kein auffallender Unterschied.

b) Dauer und Intensität der Menstruationsblutung - Verträglichkeit der oralen Antikonzeptiva

Für die folgenden Betrachtungen erfolgte eine Einteilung der 60 Patientinnen in drei Gruppen entsprechend der Angaben, die sie über Dauer und Intensität ihrer Menstruationsblutung vor Beginn einer hormonellen Antikonzeptionstherapie machten. Die 3 Gruppen waren:

Gruppe 1: Blutung von starker Intensität und langer Dauer (d.h. über 5 Tage)

Gruppe 2: Blutung von schwacher - normaler Intensität und kurzer Dauer (d.h. unter 5 Tage)

Gruppe 3: Blutung von starker Intensität und kurzer Dauer (d.h. unter 5 Tage)

Die Behandlung erfolgte in folgender Verteilung:

Gruppe 1:	ORLEST	19 Patientinnen
	ETALONTIN	22 Patientinnen
Gruppe 2:	ORLEST	9 Patientinnen
	ETALONTIN	8 Patientinnen
Gruppe 3:	ORLEST	2 Patientinnen
	ETALONTIN	-

Aus der Tabelle XVI sind die Angaben über die Verträglichkeit der beiden Antikonzeptiva in Abhängigkeit von der og. Gruppeneinteilung zu ersehen.

Tabelle XVI: Dauer und Intensität der Menstruationsblutung - Verträglichkeit der Antikonzeptiva

Gruppen	ORLEST		ETALONTIN	
	ohne Beschwerden in % der Fälle	mit Beschwerden in % der Fälle	ohne Beschwerden in % der Fälle	mit Beschwerden in % der Fälle
Gruppe 1: starke lange Blutung	21,0	79,0	62,0	38,0
Gruppe 2: schwache-normale, kurze Blutung	66,6	33,3	25,0	75,0
Gruppe 3: starke, kurze Blutung	100,0	-	-	-

V. Diskussion

Konzeptionsschutz

Die beiden Gestagen-Östrogen-Kombinationspräparate ORLEST und ETALONTIN bewiesen bei der Überprüfung von 266 Zyklen der 60 Patientinnen einen hundertprozentigen Konzeptionsschutz. Diese große Wirksamkeit hormoneller Antikonzeptivas wurde auch für andere Präparate von vielen Autoren bestätigt (COOK (3), HALLER (11), MEARS (20), RICE-WRAY (26), ROCK (28)).

Wirkungsmechanismus

Die antikonzeptionelle Wirkung der Ovulationshemmer wird nach der heute vorherrschenden Meinung im wesentlichen durch das Zusammenspiel folgender 5 Faktoren bedingt:

1. Wirkung auf die Ovulation

Durch Hemmung des Zwischenhirn-Hypophysen-Systems und dadurch bedingte Bremsung der hypophysären Ausschüttung von FSH und LH, der für den regelrechten Ovulationsablauf erforderlichen Hormone, wird die Ovulation unterdrückt. Der primäre Angriffspunkt dürfte die Bildung bzw. Ausschüttung von "Releasing-Faktoren" sein.

2. Wirkung auf das Ovar

Bei einer Behandlung mehrerer Zyklen kann man Ovarien ohne reife Follikel oder Corpora lutea beobachten. Diese Wirkung wird primär durch das Ausbleiben der gonadotropen Stimulation verursacht.

3. Wirkung auf die Tube

Durch Veränderung der Sekretion und Motilität der Tuben kann es zu einer Behinderung des Eitransportes und der Spermaaszension kommen.

4. Wirkung auf das Endometrium

Unter der Behandlung wird eine geringere Proliferation des Endometriums mit teilweise sehr unregelmäßigen histologischen Bildern beobachtet. Aus morphologischer Sicht liegen optimale Nidationsbedingungen nicht vor.

5. Wirkung auf den Zervikalkanal

Durch Erhöhung der Viskosität des Zervixsekretes erfolgt eine Erschwerung der Spermaaszension und -penetration.

Die unter 1 bis 5 genannten Veränderungen unter der Therapie mit hormonellen Antikonzeptiva sind voll reversibel, so daß

es schon kurz nach Behandlungsende zu einer Gravidität kommen kann (COOK (3), GOLDZIEHER (8) u.a.).

Probleme der ovulationshemmenden Therapie

Die antikonzeptionelle Behandlung mit Ovulationshemmern wird, wie bereits ausgeführt, durch die völlige Inhomogenität des weltweiten Patientengutes sowie die Vielzahl von Präparaten in ihren verschiedenen Dosierungen und Kombinationen von Östrogenen und Gestagenen kompliziert, d.h. sie ist mit zahlreichen Nebenwirkungen behaftet. Eine weitere Erschwerung der Therapie liegt darin, daß die einzelnen Gestagene und Östrogene bei gleicher Dosierung zum Teil sehr große Unterschiede in der hormonellen Potenz aufweisen, wie es die beiden Abbildungen 7 und 8 verdeutlichen, die aus einer Arbeit von HEINEN (12) übernommen wurden.

Häufigkeit von Nebenwirkungen

Bei den eigenen Untersuchungen klagten 40 % der Patientinnen in insgesamt 24 % der Zyklen über Beschwerden, die mit grosser Wahrscheinlichkeit auf die Einnahme der Ovulationshemmer zurückzuführen waren. Diese Nebenerscheinungen wurden zum

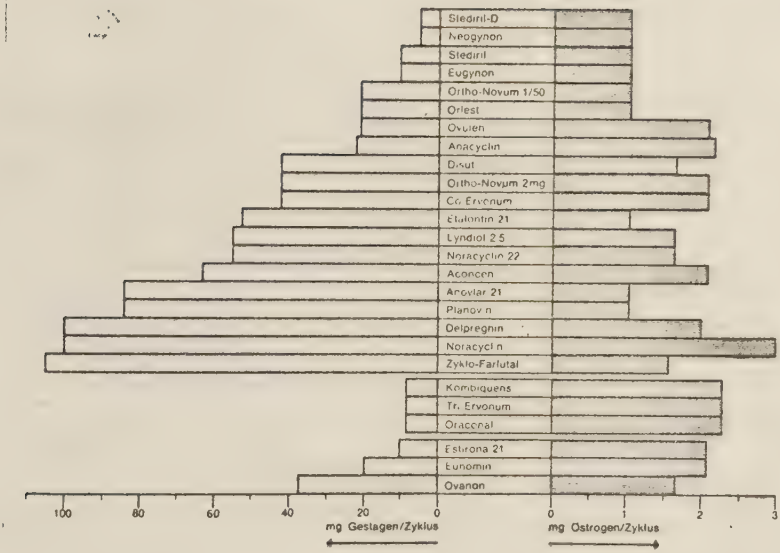

Abbildung 7: Zusammenstellung der in der Bundesrepublik gebräuchlichen Ovulationshemmer und Aufzeichnung der verabfolgten Östrogen- und Gestagenmenge in mg/Zyklus (HEINEN (12)).

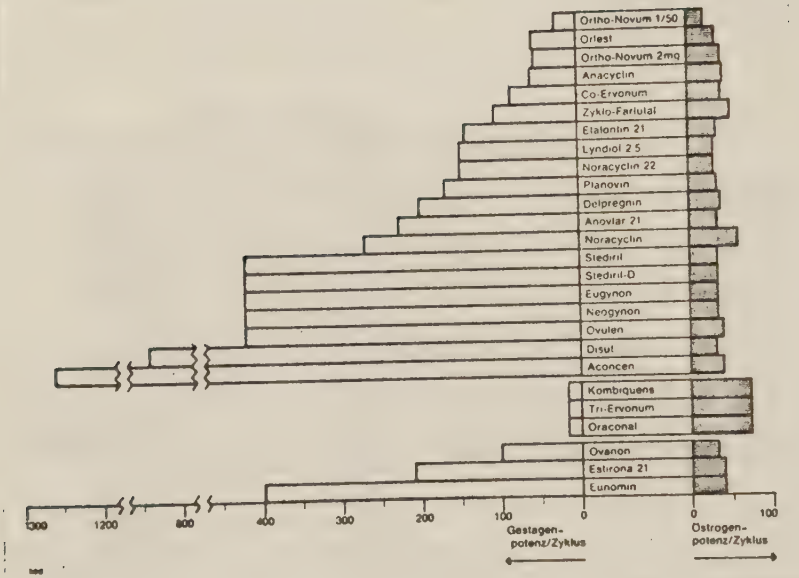

Abbildung 8: Zusammenstellung der in der Bundesrepublik gebräuchlichen Ovulationshemmer mit Aufzeichnung der relativen Östrogen- und Gestagenpotenz der einzelnen Präparate pro Zyklus. Für die Errechnung der Gestagenpotenz pro Zyklus wurde die gestagene Wirksamkeit im "menses-delay-test" nach GREENBLATT zugrunde gelegt, bezogen auf Medroxyprogesteronacetat (HEINEN (12)).

überwiegenden Teil (74 % aller Fälle) nur in den beiden ersten Behandlungszyklen beobachtet.

Angaben aus der Literatur über das Auftreten von Nebenwirkungen der Ovulationshemmer geben zum Teil ein ungünstigeres Bild. So beobachtete z.B. HALLER (11) nur 50 % beschwerdefreie Zyklen, während COOK (3) bei einer ausgedehnten Studie in Puerto Rico sogar eine komplikationslose Therapie nur bei 29 % der Patientinnen beschrieb.

Als häufigste Nebenwirkung wurden bei dem eigenen Patientengut mit 36,5 % der Fälle und 15 % der Behandlungszyklen Blutungsstörungen beobachtet. Zu ähnlichen Ergebnissen kam COOK (3) mit 20 % der Fälle, ERB (6) mit 25 % der Fälle, ROCK (28) mit 35 % der Fälle und MEARS (20) mit ca. 10 % der Behandlungszyklen.

Ein weiteres, häufig auftretendes Symptom waren Magen-Darmbeschwerden in Form von Nausea, zum Teil verbunden mit Erbrechen, die in 30 % der Fälle und 10 % der Zyklen auftraten.

Einige Angaben aus der Literatur über das Auftreten von Magen-Darmbeschwerden sind zum Vergleich in der folgenden Tabelle XVII zusammengestellt worden.

Tabelle XVII: Häufigkeit von Magen-Darmbeschwerden in Prozent der behandelten Patientinnen.

Autor	Gesamtzahl	1. Zyklus	ab 2. Zyklus
COOK (3)	45 %		
ERB (6)	25 %		
KAISER (15)	30 %		
MEARS (20)	31 %	22 %	9 %
MEARS (21)	44 %	29 %	15 %
STAEMMLER (30)	30 %		
eigene Fälle	30 %	22 %	8 %

Weitere Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität, Herzbeschwerden, Beinsyndrom, Allergie, Fluor und Mastodynie traten in 3 bis 10 % der Fälle auf.

Eine Gewichtssteigerung, die allerdings nur bei 16 % der Patientinnen über 1,5 kg betrug, wurde in zwei Drittel aller Fälle beobachtet. Die höhere Gestagendosis von ETALONTIN führte im Vergleich zu ORLEST zu keinem signifikanten Unterschied in ihrem Einfluß auf das Körpergewicht.

Patientenselektion nach Zyklusindex - Nebenwirkungen

Ausgehend von der Feststellung, daß die Ausgangssituation des Östrogen-Gestagen-Verhältnisses bei den zu behandelnden Patientinnen verschieden ist, und damit der Einsatz hormoneller Kontrazeptiva zu unterschiedlichen Auswirkungen führen muß, wurde in der vorliegenden Arbeit der Wert einer Klassifizierung der Patientinnen hinsichtlich ihrer hormonellen Ausgangslage an Hand des erläuterten Zyklusindexes untersucht. Der Zyklusindex erlaubt eine grobe Einteilung in vorwiegend östrogen- bzw. gestagenbestimmte Patientinnen.

Die 30 stärker östrogen-betonten Patientinnen wurden im Kollektiv A zusammengefaßt und die 30 gestagenbetonten im Kollektiv B. Beide Kollektive wurden zur Kontrolle der Nebenwirkungen in 2 Gruppen mit je 15 Patientinnen unterteilt, von denen jeweils eine mit ORLEST und die andere mit ETALONTIN behandelt wurde. In der Tabelle XVIII erfolgt die Darstellung der Ergebnisse in einer Zusammenfassung.

Aus den Versuchsergebnissen ist zu ersehen, daß im Kollektiv A bei den vorwiegend unter- bis normalgewichtigen Patientinnen mit starker und langanhaltender Menstruationsblutung die

Tabelle XVIII: Nebenwirkungen in den Kollektiven A und B unter der Behandlung mit ORLEST bzw. ETALONTIN (in % der Zyklen).

Nebenwirkung	Kollektiv A		Kollektiv B	
	ORLEST	ETALONTIN	ORLEST	ETALONTIN
Blutungsstörungen	28 %	17 %	8 %	10 %
Magen-Darm-Syndrom	24 %	3 %	6 %	13 %
Mastodynie	6 %	2 %	-	3 %
Fluor	6 %	-	-	-
Beinsyndrom	2 %	2 %	3 %	3 %
Nervosität	-	7 %	3 %	-

höhere Gestagendosis von ETALONTIN deutlich weniger Nebenwirkungen verursacht als die niedrigere Dosis von ORLEST. Demgegenüber fand sich im Kollektiv B zwischen ORLEST und ETALONTIN bei gleicher antikonzeptioneller Wirksamkeit kein deutlicher Unterschied bezüglich der Nebenwirkungen.

Aus dem vorliegenden Kollektiv ist nicht eindeutig zu ersehen, inwieweit die praetherapeutischen Zyklusstörungen auf ein relatives Gestagendefizit zurückzuführen sind. In weiteren derartigen Studien sollte jedoch untersucht werden, ob "gestagenbedingte" Zyklusstörungen durch Verabreichung von ovulationshemmenden

Präparaten mit hohem Gestagenanteil günstig beeinflußt werden können.

Körpergewicht - Präparateverträglichkeit

Die Untersuchung der Verträglichkeit der beiden Präparate in Abhängigkeit von dem Körpergewicht ergab mit 70 % beschwerdefreien Fällen der adipösen Patientinnen bei der Behandlung mit ORLEST ein sehr günstiges Ergebnis. Demgegenüber war die Therapie der unter- bis normalgewichtigen Patientinnen mit ORLEST bei nur 18 % beschwerdefreien Fällen nicht befriedigend, so daß die heute in der Praxis weit verbreitete Methode der Verordnung von Präparaten mit hohem Gestagengehalt an übergewichtige und mit niedrigem an untergewichtige Patientinnen nicht gerechtfertigt erscheint.

Intensität und Dauer der Menstruationsblutung - Präparateverträglichkeit

Bei der Überprüfung der Verträglichkeit der beiden Ovulationshemmer in Abhängigkeit von Dauer und Stärke der Menstruationsblutungen vor Therapiebeginn zeigte die ETALONTIN-Therapie bei den Patientinnen mit starken, langanhaltenden Blutungen mit 62 % beschwerdefreien Fällen gegenüber der ORLEST-Be-

handlung mit nur 21 % komplikationslosen Fällen deutliche Vorteile. Demgegenüber verlief die Behandlung bei den Patientinnen mit kurzen, schwachen Menstruationsblutungen (gestagenbetonte Patientinnen) unter ORLEST in 66,6 % der Fälle und unter ETALONTIN in 25 % der Fälle ohne Nebenwirkungen.

Die vorliegenden Ergebnisse und deren Auswertung lassen vermuten, daß der gezielte Einsatz von Ovulationshemmern unter Berücksichtigung des Gestagenanteiles und der hormonellen Ausgangssituation der zu behandelnden Frauen zu einer Reduktion der Nebenwirkungen führt.

Da lediglich ein kleines Untersuchungskollektiv zur Auswertung kam und nur ein Gestagen, nämlich 17-α-Äthinyl-19-nortestosteron-acetat, überprüft wurde, können Richtlinien über die Verordnung von Ovulationshemmern erst nach weiteren ausgedehnten Untersuchungen aufgestellt werden, wobei sicherlich der eine oder andere Parameter zur Erstellung des Zyklusprofils hinzugezogen werden sollte.

VI. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden 60 Patientinnen mit den beiden Ovulationshemmern ORLEST und ETALONTIN, die sich bei gleichem Östrogengehalt durch ihren Gestagenanteil unterscheiden, behandelt.

An Hand der Parameter Körpergewicht/Körpergröße, Dauer und Intensität der Menstruationsblutung sowie prämenstruelle Beschwerden wurde ein Zyklusindex errechnet, der die Basis für die Einteilung der Patientinnen in zwei Kollektive darstellte. Dabei wurden im Kollektiv A die östrogenbetonten und im Kollektiv B die gestagenbetonten Patientinnen zusammengefaßt.

Die Auswertung der Untersuchungsergebnisse zeigt, daß ETALONTIN mit seinem höheren Gestagenanteil im Kollektiv A gegenüber ORLEST bezüglich der Häufigkeit von Nebenwirkungen deutliche Vorteile aufwies. ORLEST hingegen führte im Kollektiv B vor allem bei den übergewichtigen Patientinnen mit einer sehr niedrigen Nebenwirkungsquote zu den günstigeren Ergebnissen.

Endgültige Schlüsse über den Wert des Zyklusindexes zur prospektiven Selektion lassen sich wegen der kleinen Patientinnen- und Zyklenzahl nicht ziehen. Ausgedehntere diesbezügliche Untersuchungen, eventuell unter Einbeziehung weiterer Parameter, können zeigen, ob die Wahl eines Ovulationshemmers an Hand des Zyklusprofils zu einer nebenwirkungsärmeren Therapie führen kann.

VII. Schrifttum

1. BICKENBACH, W.; PAULIKOVICS, E.: Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau. Zbl. Gynäk. 68: (1944) 153-157.

2. BOCKNER, V.: The contraceptive pill, a clinical evaluation of its longterm use. Med. J. Ass. 50: (1963) 809-812.

3. COOK, H.H.; GAMBE, C.J.; SATTERTHWAITE, A.P.: Oral contraception by Norethinodrel. Amer. J. Obstet. Gynec. 82: (1961) 437-445.

4. DECOSTA, E.J.: Those deceptive contraceptives. J. Amer. Med. Ass. 181: (1962) 122-125.

5. EGEBERG, O.; OWREN, P.A.: Oral contraception and blood coagulability. Brit. Med. J. 1: (1963) 220-221.

6. ERB, H.; KELLER, M.: Klinische und experimentelle Erfahrungen mit hormonalen Ovulationshemmern. Gynaecologia (Basel) 158: (1964) 1-17.

7. GESENIUS, H.: Orale Empfängnisverhütung - Wirkungsmechanismus, Bedenken und Nebenerscheinungen.
Med. Klinik 58: (1963) 897-901.

8. GOLDZIEHER, J.W.; RICE-WRAY, E.; SCHULZ-CONTRERAS, M.: Fertility following termination of contraception with norethindrone. Endometrial morphology and contraception rate.
Amer. J. Obstet. Gynec. 84: (1962) 1474-1477.

9. HABERLANDT, L.: Über hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers.
Münch. med. Wschr. 68: (1921) 1577-1578.

10. HALLER, J.; KIRCHHOFF, H.: Zur Frage der Kontrazeption.
Internist 5: (1964) 242-246.

11. HALLER, J.: Ovulationshemmung durch Hormone.
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1965.

12. HEINEN, G.: Die differenzierte Anwendung von Kombinations- und Sequentialpräparaten in der hormonalen Ovulationshemmung.
Prakt. Arzt 7: (1970) 1159-1166.

13. INHOFFEN, H.H.; HOHLWEG, W.: Neue per os wirksame Keimdrüsenhormonderivate.

Naturwissensch. 26: (1938) 96.

14. INMAN, W.A.W.; VISSLY, M.: Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. Brit. Med. J. 2: (1968) 193.

15. KAISER, R.: Hormonale Ovulationshemmung - Methoden, Indikationen, Ergebnisse. Dtsch. Med. Wschr. 88: (1963) 2325-2330.

16. KENNEDY, J.F.: Botschaft an den Kongreß für Auslandshilfe 1961; zit. nach ROCK, J.: Geburtenkontrolle, Vorschläge eines katholischen Arztes. S. 20. Fischer Verlag, Frankfurt/Hamburg 1960.

17. KIRCHHOFF, H.; HALLER, J.: Zur Frage der Kontrazeption. Internist 5: (1964) 232-237.

18. LUDWIG, A.: Gerinnungsphysiologische Untersuchungen im Zyklus der gesunden geschlechtsreifen Frau und unter kontrazeptiver Medikation (Anovlar). Vortrag a.d. Tagung d. Deutsch-Österr. Gesellsch. f. Fertil., 2.-4.5.1963, Salzburg.

19. McINTYRE, N.; PHILLIPS, M.J.; VOIG, J.L.: Two cases of thromboembolic disease associated with oral contraceptives.

Brit. Med. J. 5311: (1962) 1029-1030.

20. MEARS, E.; GRANT, E.L.: Anovlar as an oral contraceptive.
Brit. Med. J. 5297: (1962) 75-79.

21. MEARS, E.: A new type of oral contraceptives.
Brit. Med. J. 1: (1963) 1318-1320.

22. PEETERS, R.; OYEN, R.; VAN ROY, M.: Inhibition de l'ovulation par gestagenes.
Scalpel 114: (1961) 1111-1123.

23. PINCUS, G.: Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction and early development in mamals.
Acta endocr. 28: (1956) 18-35.

24. PINCUS, G.: Clinical control of fertility.
Adv. Chem. 44: (1964) 177.

25. RICE-WRAY, E.: Oral contraception in Latin-America. Paper of the international Seminar on Physiology of Reproduction.
Bombay, 1963.

26. RICE-WRAY, E.: Die Anwendung von 19-Norsteroiden zur Konzeptionsverhütung.
Vortrag v.d. Dtsch.Gesellsch. f. Ehe u.Fa-

milie e.V. Pro Familia, am 13.3.1962 in Berlin.

27. RICHARD, P.; DICKEY, M.D.; DORN, C.H.: Oral contraceptions: Selection of the proper pill. Views and Reviews 1969.

28. ROCK, J.; GARCIA, G.R.; PINCUS, G.: Use of some progestational - 19-norsteroids in gynecology. Amer. J. Obstet. Gynec. 79: (1960) 758-767.

29. SAMUELS, A.J.: Hormonal contraception: Blood coagulation studies. Excerpta Med. Found. 1968: 8-11.

30. STAEMMLER, H.J.: Über die Behandlung mit synthetischen Gestagenen. Dtsch. Med. J. 13: (1962) 293-296.

31. Statistical Bulletin, Bd. 40 (1959) in: Documenta Geigy "Idealgewichte" nach Metropolitan Life Ins. Comp.

32. STEWART, L.; MARCUS, M.D.: Complications of hormonal contraception. Excerpta Med. Found. 1968: 83-89.

33. TYLER, E.; EDWARD, T.M.D.: Low dosage progesterons

alone and injectable hormonal contraceptives: Development and clinical use.
Excerpta Med. Found. 1968: 17-18.

34. VESSLEY, M.P.; DOLL, R.: Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease.
Brit. Med. J. 2: (1968) 199.

35. ZEEGERS, G.J.H.: The meaning of the population problem of the world.
Cross currents 1958.

Für die Überlassung des Themas sowie für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. G. Heinen.

Herrn Professor Dr. W. Rindt danke ich für seine Hilfe und Anleitung bei der Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 3.7.1939 wurde ich als 3. Kind des Chemikers Dr.phil. Friedrich Hartmann und seiner Ehefrau Luise, geb. Voss, in Dortmund geboren.

Im Anschluß an die 4jährige Volksschulzeit besuchte ich das Neusprachliche Käthe-Kollwitz-Gymnasium in Dortmund und legte dort im April 1958 die Reifeprüfung ab.

Nach einem darauffolgenden halbjährigen Apothekenpraktikum begann ich mein Medizinstudium an der Universität Münster. Dort absolvierte ich im April 1961 das Physikum.

Wegen meiner Eheschließung mit dem Dipl.-Ing. Ottohans Thiel und der Geburt zweier Töchter unterbrach ich das Studium für zwei Jahre, um es ab Sommersemester 1963 zunächst an den Medizinischen Akademien Düsseldorf und Essen und schließlich an der Universität des Saarlandes in Homburg fortzusetzen.

Das Staatsexamen legte ich am 28.7.1966 an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg ab.

Im Anschluß daran leistete ich meine zweijährige Medizinalassistentenzeit an den Städtischen Krankenanstalten Saarlouis sowie an dem Kreiskrankenhaus Völklingen ab.

Nach einer 1 1/2jährigen Tätigkeit im schulärztlichen Dienst des Städtischen Gesundheitsamtes Saarlouis nahm ich im September 1971 eine Assistenzarzttätigkeit in der Chirurgischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Püttlingen auf. Seit dem 15. Dezember 1972 bin ich an der gleichen Klinik in der Inneren Abteilung beschäftigt.